

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

使用上の注意改訂のお知らせ

2018年10月

グラクソ・スミスクライン株式会社

抗てんかん剤

ラミクタール錠 小児用 2mg/5mg

抗てんかん剤 / 双極性障害治療薬

ラミクタール錠 25mg/100mg

(一般名：ラモトリギン)

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**ラミクタール錠 小児用 2mg/5mg** 及び **ラミクタール錠 25mg/100mg** の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

1. 主な改訂内容

厚生労働省 医薬・生活衛生局安全対策課長通知による改訂

項目	内容
重大な副作用 [追記]	血球貪食症候群を追記しました。

自主改訂

項目	内容
慎重投与 [追記]	Brugada症候群の患者を追記しました。

■ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://jp.gsk.com>) でもご覧になれます。

2. 改訂内容と改訂理由

(1) 重大な副作用（厚生労働省 医薬・生活衛生局安全対策課長通知）

改 訂 後（下線部：改訂部分）	改 訂 前
<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ～2) (略) 3) 再生不良性貧血（頻度不明^注）、汎血球減少（頻度不明^注）、無顆粒球症（頻度不明^注）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) <u>血球貪食症候群</u>（頻度不明^注）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) ～6) (略) 注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p>	<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ～2) (略) 3) 再生不良性貧血（頻度不明^注）、汎血球減少（頻度不明^注）、無顆粒球症（頻度不明^注）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (新設) 4) ～5) (略) 注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p>

<改訂理由>

2018年4月25日にFDAが血球貪食症候群(HLH)に関するSafety Alert and Drug Communicationを発行し、HLHに関するリスクの詳細についてラモトリギンの添付文書に追記するよう要求しました。GSKに集積された「血球貪食症候群」に関する国内外製造販売後情報を確認した結果、本剤との関連性が否定できない血球貪食症候群の症例が報告されていたため本事象を追記することとしました。3ページ目に症例概要を掲載しておりますのでご参照ください。

(2) 慎重投与

改 訂 後（下線部：改訂部分）	改 訂 前
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(5) [省略] (6)<u>Brugada症候群の患者</u> [Brugada症候群に特徴的な心電図変化（右脚ブロック及び右側胸部誘導（V1～V3）のcoved型ST上昇）が顕在化したとの報告がある。]</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(5) [省略]</p>

<改訂理由>

Brugada（ブルガダ）症候群は、心臓のナトリウム、カルシウムチャネルの α 、 β サブユニットのミューテーションによる電気伝導の障害により発症することが知られています。ラモトリギンは主にナトリウムチャネルに作用すること、また、本剤投与後にBrugada症候群に特徴的な心電図変化が顕在化したとの報告があることから添付文書に追記することとしました。

《症例概要》

血球貪食症候群

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女・ 20代	双極性障害 (なし)	25mg 42日間 (内3日 間服薬中 止期間あり)	<p>血球貪食症候群、好中球減少、血球減少、高LDH血症、高フェリチン血症、皮疹、高熱/発熱、肝障害、倦怠感、肝逸脱酵素の上昇</p> <p>投与開始日 投与後</p> <p>投与42日後 (投与中止日)</p> <p>中止後</p>	<p>双極性障害で、前医で本剤 25 mg/日 1 回投与開始。</p> <p>本剤投与開始後（血球貪食症候群発現 2 週間前）、一時的に軽度の皮疹が発現。3 日間内服中止にて改善し、本剤再開。</p> <p>2 週間続く高熱/発熱と倦怠感で、救急受診。</p> <p>好中球減少、肝障害あり。採血では、好中球減少、肝逸脱酵素の上昇を認めた。各種培養陰性でその他感染を示唆する所見を認めなかった。造影 CT では早期動脈相の肝の異常濃染像と門脈周囲の低吸収域を認めた。高 LDH 血症、高フェリチン血症から、血球貪食症候群が疑われた。骨髓穿刺で、血球貪食像を認めた。診断基準に合致したため、血球貪食症候群と診断。本剤の内服は中止。メチルプレドニゾン 1g/日で 3 日間投与し、その後プレドニゾンの内服 50mg に変更し漸減した。</p> <p>後日、本剤の DLST は陽性と判明した。</p> <p>2 週間で血球減少、肝障害は改善し、その後 6 ヶ月間再発を認めていない。</p>
臨床検査値				
検査 (単位)			投与 42 日後	中止 1 日後
白血球数 (/mcl)			1,200	-
好中球数 (/mcl)			0	-
血中乳酸脱水素酵素 (IU/l)			6,335	-
血清フェリチン (ng/ml)			-	28,035
sIL-2R (U/ml)			-	4,430
併用被疑薬：なし				
併用薬：なし				
備考：企業報告				

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

LMEPR0058-D1810N

作成年月2018年10月